



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of

: **ATTN: APPLICATION BRANCH**

Yoshiro FURUKAWA et al.

: Docket No. 2003-1347A

Serial No. 10/669,743

:

Filed September 25, 2003

:

PROCESS FOR PREPARING
GLYCIDYLPHTHALIMIDE

:

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED
TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE
FEE FOR THIS PAPER TO DEPOSIT
ACCOUNT NO. 23-0975.

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 USC 119

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicants in the above-entitled application hereby claim the date of priority under the International Convention of Japanese Patent Application No. 2002-279277, filed September 25, 2002, and Japanese Patent Application No. 2003-066011, filed March 12, 2003, as acknowledged in the Declaration of this application.

A certified copy of the Japanese Patent Applications are submitted herewith.

Respectfully submitted,

Yoshiro FURUKAWA et al.

By:

Michael R. Davis

Registration No. 25,134

Attorney for Applicants

MRD/pth
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
December 29, 2003

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 9 月 2 5 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 7 9 2 7 7
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 7 9 2 7 7]

出 願 人 ダイソー株式会社
Applicant(s):

2 0 0 3 年 1 0 月 1 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 8 4 7 8 0

【書類名】 特許願

【整理番号】 185725

【提出日】 平成14年 9月25日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D209/48

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 1 0 番 8 号 ダイソー株式会社内

 【氏名】 古川 喜朗

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 1 0 番 8 号 ダイソー株式会社内

 【氏名】 三木 康史

【特許出願人】

 【識別番号】 000108993

 【住所又は居所】 大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 1 0 番 8 号

 【氏名又は名称】 ダイソー株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100062144

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 青山 葆

【選任した代理人】

 【識別番号】 100086405

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 河宮 治

【選任した代理人】

 【識別番号】 100068526

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 田村 恭生

【選任した代理人】

【識別番号】 100076521

【弁理士】

【氏名又は名称】 坪井 有四郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9809264

【プルーフの要否】 要

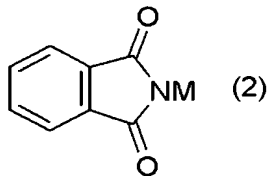
【書類名】 明細書

【発明の名称】 グリシジルフタルイミドの製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 (2)

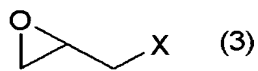
【化 1】



(式中、Mはアルカリ金属原子を表す。)

で表されるフタルイミド誘導体に対して、下記式 (3)

【化 2】

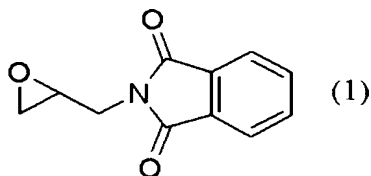


(式中、Xはハロゲン原子を表す。)

で表されるエピハロヒドリンをアルコール溶媒中で反応させることを特徴とする

下記式 (1)

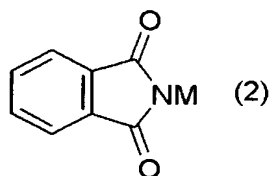
【化 3】



で表わされるグリシジルフタルイミドの製造法。

【請求項 2】 下記式 (2)

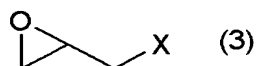
【化 4】



(式中、Mはアルカリ金属原子を表す。)

で表されるフタルイミド誘導体に対して、下記式 (3)

【化 5】

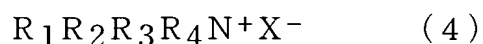


(式中、Xはハロゲン原子を表す。)

で表されるエピハロヒドリンの光学活性体をアルコール溶媒中で反応させることを特徴とする請求項1に記載のグリシジルフタルイミドの光学活性体の製造法。

【請求項3】 下記式(4)

【化 6】



(R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は互いに異なってもよい炭素数1～16のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基またはアリール基を表し、 X^- は塩素イオン、臭素イオン、よう素イオン、硫酸水素イオンまたは水酸イオンを表す。)

で表される第4級アンモニウム塩を添加することを特徴とする請求項1または2に記載のグリシジルフタルイミドまたはグリシジルフタルイミドの光学活性体の製造法。

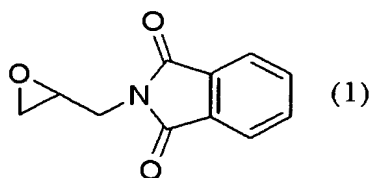
【請求項4】 エピハロヒドリンまたはエピハロヒドリンの光学活性体のハロゲンが塩素である請求項1～3に記載のグリシジルフタルイミドまたはグリシジルフタルイミドの光学活性体の製造法。

【請求項5】 フタルイミド誘導体がフタルイミドカリウムである請求項1～4に記載のグリシジルフタルイミドまたはグリシジルフタルイミドの光学活性体の製造法。

【請求項6】 アルコール溶媒が2級または3級アルコールである請求項1～5に記載のグリシジルフタルイミドまたはグリシジルフタルイミドの光学活性体の製造法。

【請求項7】 下記式(1)

【化 7】



で表されるグリシジルフタルイミドの光学活性体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品や農薬、生理活性物質の合成中間体として重要なグリシジルフタルイミド、殊にグリシジルフタルイミドの光学活性体の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

グリシジルフタルイミド、殊にグリシジルフタルイミドの光学活性体は、各種光学活性な医薬品製造において重要な合成中間体としての利用が見込まれる。

一般に光学活性な医薬品およびその中間体には98% ee以上の光学純度が求められている。従って、グリシジルフタルイミドの光学活性体を高い光学純度でかつ容易に製造する方法の確立が重要な課題である。

これまでに、グリシジルフタルイミドのラセミ体の一般的な製造手法として、フタルイミドカリウムをエピクロロヒドリンのラセミ体溶媒中で還流させる方法（非特許文献1参照）や、DMF溶媒中、フタルイミドカリウムとエピクロロヒドリンのラセミ体を等量ずつ用いて反応させる方法（非特許文献2参照）などが開発されている。

【0003】

【非特許文献1】

Yoshihito HAYASHI等著 ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.) 117巻, p 11220-11229 (1995年)

【非特許文献2】

Maryam ZAKERINIA等著 ヘルベチカ キミカ アクタ (Helv. Chim. Acta) 73巻, p 912-915 (1990年)

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

上記手法を用いてDMF溶媒中、エピクロロヒドリンの光学活性体(99% ee

e) とフタルイミドカリウムを反応させるとラセミ化が進行するため、得られたグリシジルフタルイミドの光学活性体の光学純度 (63% ee) は満足できるものではない。また、エピハロヒドリンの光学活性体を溶媒として用いる手法は、経済的でない。

【0005】

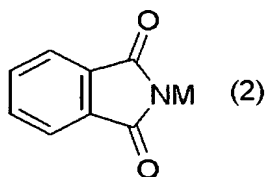
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、アルコール溶媒存在下、エピクロロヒドリンの光学活性体とフタルイミド誘導体を反応させることにより、グリシジルフタルイミドの光学活性体が高収率で、かつ高光学純度で得られることを見出し、本発明を完成するに至った。また、同様にして、エピクロロヒドリンのラセミ体とフタルイミド誘導体を反応させることにより、グリシジルフタルイミドのラセミ体を簡便に収率良く得ることができることも判明した。

【0006】

即ち、本発明は、下記式 (2)

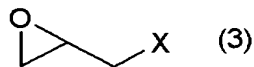
【化8】



(式中、Mはアルカリ金属原子を表す。)

で表されるフタルイミド誘導体に対して、下記式 (3)

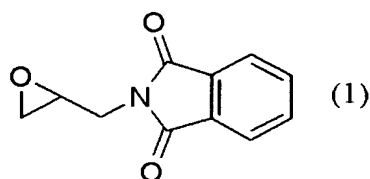
【化9】



(式中、Xはハロゲン原子を表す。)

で表されるエピハロヒドリンをアルコール溶媒中で反応させることを特徴とする
下記式 (1)

【化10】



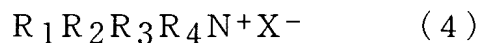
で表わされるグリシジルフタルイミドの製造法に関する。

本発明は、特に上記式(2)で表わされるフタルイミド誘導体に対して、上記式(3)で表されるエピハロヒドリンの光学活性体をアルコール溶媒中で反応させることを特徴とする上記式(1)で表わされるグリシジルフタルイミドの光学活性体の製造法に関する。

【0007】

本発明は、また上記方法において、下記式(4)

【化11】



(R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は互いに異なってもよい炭素数1～16のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基またはアリール基を表し、 X^- は塩素イオン、臭素イオン、よう素イオン、硫酸水素イオンまたは水酸イオンを表す。)

で表される第4級アンモニウム塩を添加することを特徴とするグリシジルフタルイミドまたはグリシジルフタルイミドの光学活性体の製造法にも関する。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明で用いられる式(2)で表されるフタルイミド誘導体は、イミドの窒素原子にアルカリ金属原子が結合したものであり、フタルイミドナトリウム、フタルイミドカリウム、フタルイミドセシウムなどが挙げられるが、フタルイミドカリウムが望ましい。

本発明で用いられる式(3)で表されるエピハロヒドリンとしては、エピクロロヒドリン、エピブromoヒドリンおよびエピヨードヒドリン、特にそれらの光学活性体が挙げられるが、特に好ましくはエピクロロヒドリンの光学活性体である。用いるエピハロヒドリンの使用量は、式(2)で表されるフタルイミド誘導体に対して1～4当量であり、好ましくは2～3当量である。使用量が4当量を超

えてもよいが経済的でない。また、使用量が1当量より少ないと反応が完結せず、純度および収量低下の原因となる。

本反応で用いるアルコール溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、1-ブタノール、1-ペンタノール、1-ヘキサノールなどの1級アルコール類、イソプロパノール、2-ブタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、2-ヘキサノール、シクロヘキサノール、2-ヘプタノール、3-ヘプタノールなどの2級アルコール類や、tert-ブタノール、tert-ペンタノールなどの3級アルコール類などが挙げられるが、好ましくは2級および3級アルコール類であり、さらに好ましくはイソプロパノール、2-ブタノールおよびtert-ブタノールである。

本反応で用いるアルコール溶媒は、式(2)で表されるフタルイミド誘導体に対して4~20倍(w/w)が適量である。

【0009】

本反応で用いる第4級アンモニウム塩は、式(4)において、R₁、R₂、R₃およびR₄が互いに異なってもよい炭素数1~16のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基またはアラルキル基を表し、X⁻は塩素イオン、臭素イオン、よう素イオン、硫酸水素イオンまたは水酸イオンを表す。具体例としては、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、塩化ジアリルジメチルアンモニウム、臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化n-オクチルトリメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化セチルジメチルエチルアンモニウム、よう化テトラn-ブチルアンモニウム、よう化β-メチルコリン、硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウムおよびフェニルトリメチルアンモニウムヒドロキシドなどが挙げられるが、これらに限定されない。本反応は、第4級アンモニウム塩を添加することにより反応が加速されることにより、目的物の式(1)で表されるグリシジルフタルイミドあるいはグリシジルフタルイミドの光学活性体の収率を向上させることができる。用いる第4級アンモニウム塩の量は、式(2)で表されるフタルイミド誘導体に対して触媒量でよく、0.005~0.1当量が好ましい。

【0010】

反応温度は $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましく、さらに好ましくは $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。 -10°C 未満では反応が抑制されるので適切ではない。また、反応温度が 50°C を超えると、副反応が進行して収率低下の原因となったり、使用されるエピハロヒドリンが光学活性体の場合、エピハロヒドリンの光学活性体のラセミ化が進行して、得られる式(1)で表されるグリシジルフタルイミドの光学活性体の光学純度が低下するなど、好ましくない。

本反応の利点は、反応終了後にアルコール溶媒を留去し、抽出溶媒を加えて水洗するという、非常に簡便な操作で目的の式(1)で表されグリシジルフタルイミド、殊にグリシジルフタルイミドの光学活性体が高収率で、かつ高光学純度で得られることにある。抽出溶媒としては、式(1)で表される目的物が溶解する非水溶性有機溶媒であれば特に限定されず、酢酸メチル、酢酸エチルなどの酢酸エステルや、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒などが挙げられる。必要であれば、晶析およびカラムクロマトグラフィーなどの精製を行ってもよい。

【0011】

【実施例】

以下の実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0012】

実施例 1

反応槽にフタルイミドカリウム 50.0 g (0.27 mol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 5.00 g (0.027 mol)、イソプロパノール (500 mL)を入れて 10°C に冷却した後に(R)-エピクロロヒドリン 74.9 g (0.81 mol)を加えた。冷却したまま46時間攪拌を行った後、溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸エチル 250 mL を加え、水 250 mL で洗浄した。酢酸エチルの留去後、(R)-グリシジルフタルイミドの粗体(光学純度 $97\% \text{ ee}$)を得、さらに酢酸エチル-ヘキサンより晶析することによって目的物 45.6 g (収率 83% 、光学純度 $98\% \text{ ee}$)を白色結晶として得た。

融点 $100-102^{\circ}\text{C}$

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} -6.8^\circ$ (c 1.0, MeOH)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.70 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 7.27-7.91 (m, 4H)

【0013】

なお、光学純度(% ee)は高速液体クロマトグラフィー法を用い、そのエリニア比より算出した。その条件を以下に示す。

カラム：ダイセル化学工業(株)製 CHIRALPAC AD (0.46 cm ϕ \times 25 cm L)

移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール (90/10 (v/v))

流速：1.0 mL/min.

検出器：UV 225 nm

保持時間：(S)体=17.4分、(R)体=25.1分

【0014】

実施例 2

反応槽にフタルイミドカリウム 5.00 g (27.0 mmol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 0.50 g (2.70 mmol)、tert-ブチルアルコール (50 mL)を入れた後に (S)-エピクロロヒドリン 6.53 g (54.0 mmol)を加えた。20℃で24時間攪拌を行った後、溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸エチル 30 mLを加え、水 20 mLで洗浄した。酢酸エチルを留去することによって目的の (S)-グリシジルフタルイミドの粗体(定量値 3.95 g、収率 72%、光学純度 97% ee)を白色固体として得た。

【0015】

実施例 3

反応槽にフタルイミドカリウム 5.00 g (27.0 mmol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 0.50 g (2.70 mmol)、メタノール (50 mL)を入れた後に (R)-エピクロロヒドリン 9.99 g (81.0 mmol)を加えた。20℃で15時間攪拌を行った後、溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸エチル 30 mLを加え、水 20 mLで洗浄した。酢酸エチルを留去することによ

って目的の (R) -グリシジルフタルイミドの粗体 (定量値 3.74 g、収率 68%、光学純度 99% ee) を白色固体として得た。

【0016】

比較例 1

反応槽にフタルイミドカリウム 5.00 g (27.0 mmol)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 0.50 g (2.70 mmol)、DMF (50 mL) を入れた後に (R) -エピクロロヒドリン 5.00 g (54.0 mmol) を加えた。室温で 16 時間攪拌を行った後、溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸エチル 30 mL を加え、水 20 mL で洗浄した。酢酸エチルを留去することによって目的の (R) -グリシジルフタルイミドの粗体 (定量値 4.48 g、収率 82%、光学純度 63% ee) を白色固体として得た。

以下に比較例 1 と同様な反応において、種々の溶媒を用いたときの比較例を示す。

【0017】

【表 1】

	溶媒	反応温度/時間	収率(%)	光学純度 (% ee)
比較例 2	THF	50℃/ 44 時間	74	87
比較例 3	トルエン	50℃/ 20 時間	得られず	得られず
比較例 4	1, 2 -ジクロロエタン	30℃/ 16 時間	得られず	得られず

【0018】

【発明の効果】

本発明によれば、グリシジルフタルイミド、特にグリシジルフタルイミドの光学活性体を高収率、高光学純度で製造することができる。

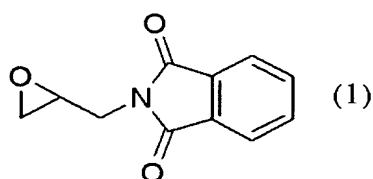
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 グリシジルフタルイミドまたはグリシジルフタルイミドの光学活性体の新規製法。

【解決手段】 フタルイミドの金属塩に対して、エピハロヒドリンまたはエピハロヒドリンの光学活性体をアルコール溶媒中で反応させることを特徴とする式(1)

【化1】



で表わされるグリシジルフタルイミドまたはグリシジルフタルイミドの光学活性体の製造法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 7 9 2 7 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 0 8 9 9 3]

1 . 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 1 0 番 8 号

氏 名

ダイソー株式会社